

機関番号：17401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591413

研究課題名 (和文) レビー小体型認知症における誤認妄想の神経基盤の研究

研究課題名 (英文) The neural basis of delusional misidentification in dementia with Lewy bodies

研究代表者

橋本 衛 (HASHIMOTO MAMORU)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20452881

研究成果の概要 (和文)：レビー小体型認知症 (DLB) では、物盗られ妄想、嫉妬妄想、誤認妄想などの妄想が他の認知症よりも高率に認められた。DLB 患者の妄想の相互関係を検討したところ、物盗られ妄想や嫉妬妄想が誤認妄想によって誘発されることが明らかになった。またアルツハイマー病において血管病変を伴う患者は、伴わない患者よりも有意に妄想を伴うことが多いことから、血管病変が認知症の妄想のリスクとなる可能性が示された。

研究成果の概要 (英文)：In dementia with Lewy bodies (DLB) the prevalence of delusion was higher than that in any other dementia. The principal component analysis for all kinds of delusion in DLB revealed that misidentification delusion and contents specific delusion such as delusional theft or delusional jealousy might related reciprocally. Furthermore, Alzheimer's disease patients with subcortical ischemic vascular lesions were significantly more delusional than those without. This result suggests that subcortical ischemic vascular lesions may be considered as a risk factor for the development of delusions in degenerative dementia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬系

科研費の分科・細目：内科学系臨床医学・精神神経科学

キーワード：レビー小体型認知症、妄想、神経基盤

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進展に伴い、認知症患者数も急激に増加し、認知症は現代の大きな社会問題となっている。認知症患者ではしばしば幻覚や妄想などの精神症状・行動障害

(Behavioral and Psychological Symptoms of dementia ; BPSD) を伴い、この BPSD は本人のみならず介護者にも多大な苦痛を与えることが知られている。レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies ; DLB) は、ア

ルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) に次いで多い変性性認知症疾患である。DLB では妄想の頻度が高く、構造化された妄想は疾患に特徴的であるとされているが、妄想の詳細や神経基盤については不明な点が多い。

2. 研究の目的

DLB 患者が呈する妄想 (特に誤認妄想) の種類、頻度ならびに神経基盤を明らかにする。DLB の妄想の神経基盤が明らかにすることにより、今後有効な治療や介護手法の開発に極めて重要な資料となる。

3. 研究の方法

(1) 妄想は認知症では幅広く出現することが知られているが、AD 以外の認知症疾患においてはその出現頻度はよく知られていない。各認知症疾患における妄想の出現頻度を知ることが、治療・ケアに対して重要な情報を提供する。

2007年4月から2009年12月の間に熊本大学医学部附属病院神経精神科認知症専門外来を受診した認知症患者335例に対して Neuropsychiatric Inventory (NPI) を実施し、認知症疾患別 (AD、DLB、血管性認知症 (vascular dementia; VaD)、前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration; FTL)、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の6疾患) の妄想の有症率を検討した。

(2) DLB 患者が呈する妄想の種類と頻度、ならびにその神経基盤を調べるため、probable DLB 患者59例を対象にNPIを用いて下記の8つの種類の妄想の出現頻度を調べた。さらに、各妄想間の相互関係を主成分分析を用いて検討した。

妄想の種類：迫害妄想、物盗られ妄想、嫉妬妄想、捨てられ妄想、替え玉妄想、幻の同居人妄想、家でない妄想、テレビ妄想

(3) 配偶者が不義を働いていると思いつむ嫉妬妄想は、患者本人のみならず介護者にも多大な苦痛を与える妄想であり、薬物治療への反応性が不良と言われている。本研究では、配偶者のいる認知症患者319例に対して嫉妬妄想の有無をNPIを用いて調べ、認知症疾患別の嫉妬妄想の有症率を検討した。さらに

、嫉妬妄想のリスクとなる因子を同定するため、嫉妬妄想を呈する患者の既往症、合併症、嫉妬妄想の経過、患者と配偶者の性機能の状態などを診療録から後方視的に調べた。加えてMRI、SPECT画像検査所見を検討した。

(4) DLBではSPECTにおける後頭葉の血流低下が特徴的な所見であり、ADとの鑑別に有用とされている。幻視と後頭葉の血流低下との関連についてはいくつかの研究があるが、誤認妄想との関連についてはいまだ不明な点が多い。そこでDLB患者の後頭葉血流低下と誤認妄想との関連について検討した。Probable DLB患者40例を、SPECT所見から後頭葉血流低下群19例と非低下群21例の2群に分類した。2群間で誤認妄想と錯視の有無、ならびにMMSE得点 (全般的知的機能)、WMS-R 数唱課題 (注意機能)、語列挙課題 (実行機能)、Clock Drawing Test (CDT) (視空間認知機能、実行機能) を比較した。

(5) 血管病変が嫉妬妄想のリスクであることが(3)の研究により示されたので、さらに研究を進め、AD患者を対象として、皮質下虚血性病変が患者の認知機能障害ならびにBPSDに及ぼす影響について検討することにした。方法は、150例のprobable AD患者をMRI T2強調画像、FLAIR画像を用いて皮質下虚血性病変あり群となし群の2群に分類し、2群間の認知機能 (MMSE、ADAS再生・再認スコア、数唱、語列挙数) とBPSD (NPIの下位項目スコア) を比較した。

4. 研究成果

(1) 図1に結果を示す。DLBでは59%の患者に妄想が認められ、全ての認知症の中で最も妄想の有症率が高かった。VaDが31%、ADが23%の順に多かった。一方、FTLD、PSPでは妄想を認めなかった。疾患によって妄想の有症率が異なる今回の結果は、認知症患者の妄想の発現には環境要因だけではなく、何らかの生物学的要因が関与していることが示された。さらに最も患者数が多いADと、最も頻度が高いDLBにおいて妄想への介入が臨床現場で重要となることが示唆された。

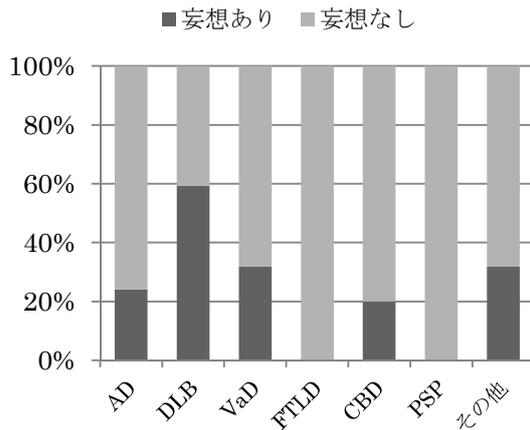


図1 各認知症疾患の妄想の有症率

(AD ; アルツハイマー病、DLB ; レビー小体型認知症、VaD ; 血管性認知症、FTLTD ; 前頭側頭葉変性症、CBD ; 皮質基底核変性症、PSP ; 進行性核上性麻痺)

(2) 図2にDLB患者の各妄想の頻度を示す。「家の中に見知らぬ人がいる」といった幻の同居人妄想が最も頻度が高く26%の患者にみられ、次いで物盗られ妄想が21%に認められた。うつと関連が強いと考えられる捨てられ妄想の頻度は2%と低かった。

主成分分析では妄想は3つの成分に分類された。第一成分は、物盗られ妄想、替え玉妄想、家でない妄想、テレビ妄想で構成され、第二成分は、嫉妬妄想、迫害妄想、幻の同居人妄想で構成された。第三成分には捨てられ妄想のみが含まれた。第一成分において、物盗られ妄想以外の3つの妄想は誤認妄想に分類される妄想であり、この結果はDLBの物盗られ妄想は誤認妄想と関連が強いことが示された。すなわち、ADでは「あると思った場所に物がなくて盗られた」とような近時記憶障害による置き忘れなどが物盗られ妄想の誘因となることに対して、DLBでは「ダンスの中に他人の服が入っており、自分の服がない。すり替えられたに違いない」とような誤認妄想を背景に引き起こされると考えられた。

一方嫉妬妄想については、幻の同居人妄想との関連性が示されたことから、「見知らぬ人が家の中にいる、夫と浮気をしているに違いない」とような視覚異常体験に基づく誤認妄想と関連し引き起こされる可能性が示唆された。DLBでは誤認妄想が物盗られ妄想や嫉

妬妄想を誘発するという本知見は、DLBの妄想の発現機序さらには治療薬を検討する上で極めて重要な知見と考えられた。

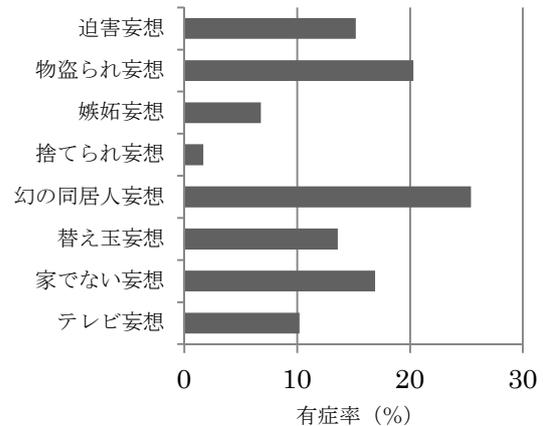


図2 DLB患者の各妄想の有症率

(3) 嫉妬妄想を認める患者は12名で全認知症患者の3.8%であった。その内の6名がDLB患者で、DLB全体の14%を占めており、嫉妬妄想は他の認知症と比較してDLBに有意に多いことが示された。さらに、嫉妬妄想を呈する患者12名のうち10名でMRI上血管性病変を合併していた。今回の知見は、認知症患者において嫉妬妄想の発現に、①DLBであること、②血管病変を合併すること、がリスクとなることが示された。

(4) 後頭葉血流低下群と非低下群間で誤認妄想と錯視の頻度に有意差はなかった。一方、認知機能については後頭葉血流低下群ではCDTの成績が有意に低く、後頭葉血流低下を伴うDLBでは後頭葉の血流が保たれるDLBと比べて視空間認知障害が強い可能性が示された。この結果から、DLBの誤認妄想は後頭葉血流低下や視覚認知障害とは関連のない独立した症候である可能性が示された。

(5) 皮質下虚血性病変あり群となし群の間でMMSE得点に有意差はなく全般的知的機能に差はなかった。さらに記憶を評価するADAS再生スコア、再認スコアのいずれも2群間で有意差はなかった。数唱課題は、虚血性病変なし群の方があり群よりも有意に成績が良かった(p=0.03)。語列挙課題は動物(p=0.004)、語頭音(p=0.02)ともに虚血性病変なし群の方が有意に良かった。NPIについては、皮質下虚血性病変あり群で幻覚、妄

想のスコアがなし群よりも有意に高く (幻覚 $p=0.002$ 、妄想 $p=0.025$)、その他の下位項目においては2群間で有意差はなかった(図3)。

AD患者の皮質下虚血性病変は全般的知的機能、記憶機能には影響しない。しかしADに皮質下虚血性病変が合併することにより、前頭葉-皮質下回路が障害され実行機能や注意機能が悪化する可能性が示唆された。

皮質下虚血性病変を有する患者の方がそうでない患者よりも有意に妄想、幻覚のスコアが高かったことから、AD患者の皮質下虚血性病変は幻覚や妄想のリスクとなると考えられた。ADにおける妄想の発現機序として、AD患者に血管病変が合併することにより前頭葉機能が低下し、その結果妄想が引き起こされやすくなったと考えられた。

■皮質下虚血性病変あり ■皮質下虚血性病変なし

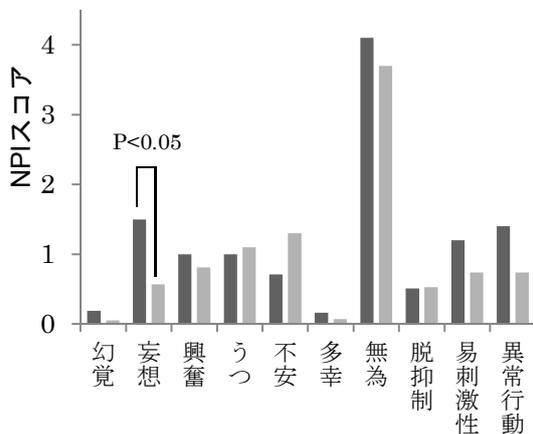


図3 AD患者における皮質下虚血性病変の有無とBPSDの重症度との関係

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- ① Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuki S, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Kashiwagi H, Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics*, 査読, 11, 2011, 54-59
- ② Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. Nishio Y, Hashimoto

M, Ishii K, Mori E. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 査読有, 2011 [Epub ahead of print]

- ③ 橋本衛, レビー小体型認知症の薬物療法、老年精神医学雑誌、査読無、22巻、2011、176-183
- ④ 橋本衛. BPSDの治療. 日本老年医学会雑誌、査読無、47巻、2010、294-297
- ⑤ 橋本衛. 認知症の治療と認知症疾患別のケア～レビー小体型認知症を通して考える～. 九州神経精神医学、査読無、56巻、2010、11-14
- ⑥ 橋本衛. 症例からみたDLBの症候学. 老年精神医学雑誌、査読無、21巻、2010、98-104
- ⑦ Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Ikeda M. Impact of donepezil hydrochloride on the care burden of family caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 査読有, 9, 2009, 196-203
- ⑧ Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, Nomura K, Hashimoto M, Ohkawa S, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behavioural Neurology*, 査読有, 21, 2009, 165-174

[学会発表] (計6件)

- ① 橋本衛, ワークショップ; 4大認知症 (AD、FTLD、DLB、VaD) のBPSDと対応「レビー小体型認知症のBPSD」、第29回日本認知症学会、2010年11月5-7日、ウインクあいち、名古屋市
- ② Hashimoto M, Delusional thoughts in dementia, 4th International Congress of Asian Society Against Dementia, October 29, 2010, The Grand Bali Beach Sanur-Bali-Indonesia
- ③ 橋本衛, シンポジウム; 変性性認知症と血管性病変の関連 (症候学的視点から)、第25回日本老年精神医学会、2010年6月24-25日、KKRホテル熊本、熊本市
- ④ 小川雄右、橋本衛、認知症患者の嫉妬妄想についての検討、第25回日本老年精神医学会、2010年6月24-25日、KKRホテル熊本、熊本市
- ⑤ 兼田桂一郎、橋本衛、認知症患者の妄想—認知症専門外来初診患者の検討—、第106

回日本精神神経学会学術総会、2010年5月
21日、広島国際会議場、広島市

- ⑥ 矢田部裕介、橋本衛、レビー小体型認知症
における後頭葉血流低下の臨床的側面に
関する検討、第14回日本神経精神医学会、
2009年11月5日、仙台国際ホテル、仙台市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 衛 (HASHIMOTO MAMORU)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：20452881

(2) 研究分担者

池田 学 (IKEDA MANABU)
熊本大学・生命科学研究所・教授
研究者番号：60284395

(3) 連携研究者

なし